

**DER EINFLUSS VON
CORTISOL-21-HEMISUCCINAT UND
ACTINOMYCIN C AUF DIE AKTIVITÄT DER
SPEZIFISCHEN HISTIDINDECARBOXYLASE
DER FETALEN RATTENLEBER**

Heinz Gärtner

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0107

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Direktor Prof. Dr. med. M. Eder

DER EINFLUSS
VON CORTISOL-21-HEMISUCCINAT UND ACTINOMYCIN C
AUF DIE AKTIVITÄT DER SPEZIFISCHEN HISTIDIN-
DECARBOXYLASE DER FETALEN RATTENLEBER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

HEINZ GÄRTNER

aus

Litzmannstadt

1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Schauer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1973



Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

EINLEITUNG	Seite	5
Problemstellung		5
EXPERIMENTELLER TEIL		9
A. Material und Methodik		9
I. Verwendete Pharmaka		9
1. Glucocorticoid		9
2. Actinomycin C		9
II. Versuchsablauf		9
B. Ergebnisse		18
I. Gewichtsentwicklung der Feten		18
II. Konzentrationsoptima von Pyridoxalphosphat und Glutathion		20
III. Konzentrationsoptimum von L-a-Methyl-DOPA		23
IV. Beeinflussung der Histidindecaboxylase		23
1. Durch Cortisol-21-Hemisuccinat		25
2. Durch Actinomycin C		27

DISKUSSION	Seite	30
A. Diskussion der Methodik		30
B. Diskussion der Untersuchungsergebnisse		35
I. Fetale Gewichtsentwicklung		35
II. Konzentrationsoptimum von α -Methyl-DOPA		36
III. Beeinflussung der HDC-Aktivität durch:		37
1. Cortisol		37
2. Actinomycin		40
IV. Physiologische Bedeutung der HDC		43
1. Für das Wachstum		43
2. Für die Geburtseinleitung		44
ZUSAMMENFASSUNG		47
LITERATURVERZEICHNIS		49
LEBENS LAUF		62

E I N L E I T U N G

Problemstellung

Die physiologische Bedeutung der biogenen Amine ist zwar noch weitgehend unbekannt, doch weiß man, daß sie im Stoffwechsel des Säugetierorganismus eine wichtige Rolle spielen: sei es als Bestandteil von Co-Enzymen, wie zum Beispiel das Cysteamin, oder durch ihre direkten pharmakologischen Wirkungen, wie es beim Histamin der Fall ist.

Das spezifische biogene Amin ist dabei das Decarboxylierungsprodukt einer ganz bestimmten Aminosäure, nämlich das der linksdrehenden α -Form, wobei die Decarboxylierung als eine enzymatische Reaktion abläuft, bei der Aminosäurendecarboxylasen als Biokatalysatoren fungieren.

Bei der Erforschung des Entstehungsmechanismus des biogenenamins Histamin, das im tierischen Gewebe weit verbreitet ist, konnten Werle (1) und Holz (2) als erste die Existenz einer solchen Aminosäuredecarboxylase nachweisen, die imstande war, die Umwandlung von Histidin zu Histamin zu bewirken.

Später stellte sich jedoch heraus, daß dieses in Leber,

Niere und anderen Organen nachweisbare Enzym eine unspezifische Aminosäuredecarboxylase ist, die nicht nur vor allem die Decarboxylierung von Dihydroxyphenylalanin (DOPA) bewirkt, sondern auch mit der von Holz et al. (3) entdeckten DOPA-Decarboxylase identisch (4, 5) und für die Histidindecaboxylierung in vivo ohne wesentliche Bedeutung ist (6).

Seit den Untersuchungen von Schayer an der Mastzelle (7) ist auch eine substratspezifische Histidindecaboxylase (HDC) bekannt, die jedoch auch nicht mastzellgebunden in anderen Zellsystemen des Säugetierorganismus vorkommt (8, 9).

Als Schayer (10, 11) schließlich entdeckte, daß in den Organen verschiedener Tierspezies in Stresszuständen eine induzierbare Bildung von Histamin erreicht werden kann, konzentrierte sich immer mehr das Interesse auf das dafür verantwortliche, nicht an Mastzellen gebundene Enzym.

Besondere Aufmerksamkeit erweckten die Ergebnisse von Kahlson et al.: Die Autoren fanden, daß im Rattenfetus der Histamingehalt besonders hoch ist und stellten bei der Untersuchung verschiedener Organe die höchste HDC-Aktivität in der fetalen Rattenleber fest (12, 13).

Ganrot et al. (6) studierten als erste die Eigenschaften des in der fetalen Rattenleber Histamin bildenden Enzyms. Sie konnten zeigen, daß es sich dabei um eine spezifische Histidin-Decarboxylase handelte.

Untersuchungen von Burkhalter (14) über den Histamingehalt der fetalen Rattenleber vom 12. Tag der Tragzeit bis vier Tage nach dem Wurf ergaben ein Maximum der Histaminbildung am 14. Gestationstag. Danach fiel die Aktivität der HDC in der fetalen Leber kontinuierlich ab, bis 2 Tage post partum die Werte erwachsener Tiere erreicht waren.

Um Aufschluß über mögliche humorale Regulationen der Histidin-Decarboxylierung in der fetalen Leber zu erhalten, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der experimentellen Beeinflussung der Aktivität der spezifischen Histidindecarboxylase durch das Glucocorticoid Cortisol-21-Hemisuccinat. Cortisol wurde deshalb gewählt, weil durch dieses Hormon verschiedene Leberenzyme, wie zum Beispiel die Tryptophanpyrrolase, induziert werden können.

Zur Prüfung, ob eine Aktivitätsänderung des Enzyms über eine direkte Beeinflussung der Enzym de novo

Synthese erfolgt, wurde außerdem der Einfluß von Actinomycin C auf die Enzymaktivität untersucht.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. MATERIAL UND METHODIK

I. Verwendete Pharmaka

1. G l u c o c o r t i c o i d

Trächtigen Wistarratten wurde Cortisol-21-Hemisuccinat (Schwarz/Man, Oranienburg, New York) in einer Menge von 10 mg/kg Körpergewicht, suspendiert in 0,2 ml 0,9 prozentiger Kochsalzlösung, subcutan verabreicht.

2. A c t i n o m y c i n

Verwendet wurde Actinomycin C (Sanamycin, BAYER, Leverkusen). Die applizierte Menge betrug 0,5 µg/kg Körpergewicht, intraperitoneal verabreicht.

II. Versuchsablauf

60 weibliche Wistarratten von 180-210 g Gewicht wurden nach dem Verfahren von Ivankovic et al. (15) im Zustand des Östrus - erkennbar an der Öffnung der Vagina - um 18 Uhr für eine Stunde zur Befruchtung zusammengesetzt. Der Coitus erfolgte innerhalb dieser Zeit mehrmals.

Der darauffolgende Tag galt daher als erster Gestationstag.

Eine Gruppe von 20 Muttertieren bekam täglich zwischen 12 und 13 Uhr eine Suspension von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) Cortisol-21-Hemisuccinat in 0,2 ml 0,9 prozentiger Kochsalzlösung subcutan verabreicht.

Einer zweiten Gruppe von 20 trächtigen Tieren wurde im gleichen Zeitraum 0,5 ug/kg KG Actinomycin C, gelöst in 0,2 ml physiologischer NaCl-Lösung, intraperitoneal injiziert.

Als Kontrolltiere dienten 20 Ratten, die zum gleichen Zeitpunkt lediglich 0,2 ml der Kochsalzlösung subcutan eingespritzt erhielten.

Den neugeborenen Ratten wurde das Glucocorticoid, beziehungsweise Actinomycin C direkt in der beim Muttertier angewandten Dosierung subcutan, bzw. intraperitoneal appliziert.

Die als Trägersubstanz verwendete physiologische Kochsalzlösung war steril und pyro-

genfrei.

Während der ganzen Versuchsreihe kamen insgesamt 480 Feten, sowie 15 Muttertiere zur Verwendung.

Alle Ratten erhielten Altromin-Standardkost und lebten bei freiem Zugang zu Wasser (frei von pathogenen Keimen) einzeln in Makrolon-Käfigen.

Die Aktivität der Histidindecaboxylase wurde an den Lebern von 16 bis 22 Tage alten Feten, 1 bis 2 Tage alten neugeborenen Ratten und deren Muttertieren gemessen.

Der 16. Gestationstag wurde als frühester Beginn der Versuchsreihe gewählt, da ab diesem Zeitpunkt das Gewicht des fetalen Lebergewebes gut bestimmbar war und mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, daß bei der Entnahme der Leberanlagen mesenchymales, umliegendes Gewebe miterfaßt wurde.

Die Messung der HDC-Aktivität erfolgte radio-metrisch durch Bestimmung des bei der enzymatischen Umwandlung von Histidin zu Histamin gebildeten $^{14}\text{CO}_2$ nach einer von Aures et al. (16)

beschriebenen Methode, die aufgrund von eigenen Vorversuchen modifiziert worden war (keine Verwendung von Aminoguanidin, keine Stickstoffgasphase).

An den einzelnen Versuchstagen erfolgte zwei Stunden nach der letztmaligen Injektion der Testsubstanzen die Tötung und schnelle Ausblutung der Muttertiere durch Kehlschnitt mit anschließender Entnahme, Wägung und Decapitation der Feten. Dann wurden die Lebern herauspräpariert und unter Eiskühlung in 0,01 molarem $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ -Puffer (pH 6,8) im Verhältnis 1:10 mit einem Potter-Elvehjem-Gerät homogenisiert. Dabei bestand das Homogenat, das als Enzymquelle diente, aus den gepoolten Lebern von jeweils 8 Feten zweier Muttertiere.

Zur Vermeidung größerer Pipettierfehler, sowie um einen zeitlich genau kontrollierten Versuchsbeginn zu garantieren, wurde dann der Versuchsansatz in mehrere Arbeitsgänge unterteilt. Alle dabei benötigten Gefäße waren steril und vorgekühlt, alle Arbeiten wurden auf Eis durchgeführt.

Tab. 1

ZUSAMMENSETZUNG DES INKUBATIONSMEDIUMS (mEK = MOLARE
ENDKONZENTRATION)

Inkubationsmedium		
Reagenzien	Konzentration	Menge
Pyridoxal-5'-phosphat	2×10^{-5} mEK	0,005 ml
Glutathion	3×10^{-4} mEK	0,005 ml
α -L-Methyl-DOPA	1×10^{-3} mEK	0,005 ml
DL-Histidin cold	1×10^{-3} mEK	0,005 ml
DL-Histidin hot (spez. Akt. 17,1 mCi/mM)	1×10^{-3} mEK	0,005 ml
$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ Puffer	0,01 M, pH 6,8	0,005 ml
Leberhomogenat		0,020 ml
Totalvolumen		0,050 ml

Zunächst wurde in ein Reagenzglas mit Bücher-Pipetten der Gesamtansatz einpipettiert. Er bestand aus Pyridoxal-5'-phosphat (Fluka, AG, Schweiz), Glutathion (4090 Merck), DL-Histidin unmarkiert (Schuchardt), Puffer und α -L-Methyldopa und war in zwanzigfacher Menge hergestellt. (Konzentrationen siehe Tab. 1)

Pyridoxalphosphat diente zur Co-Enzym-Sättigung, Glutathion zur Erhaltung der Enzymstabilität. Methyldopa sollte als spezifischer Inhibitor der DOPA-Decarboxylase eine Einwirkung der unspezifischen HDC auf den Reaktionsvorgang mit Sicherheit ausschließen.

Anschließend wurden in Mikrozentrifugenröhrchen (tubes) (Abb. 1) nacheinander jeweils 0,025 ml des Reagenzglasgemisches einpipettiert und dann mit einer Hamilton-Spritze (HAMILTON Co. Whittier, Calif., USA) 0,005 ml $^{14}\text{CO}_2$ -markiertes DL-Histidin (Hd-hot) hinzugefügt (TRACERLAB, Waltham, Mass. USA, spez. Akt. 17,1 mCi/mM). Nach Zugabe von 0,020 ml Leberhomogenat in die einzelnen tubes wurde das Zentrifugengläschen mittels einer Gummimanschette mit einem Glaskammerröhrchen (top) gekoppelt, das durch eine Gummikappe gas-

dicht verschlossen war.

Dann folgte gute Durchmischung des Inkubats mit Vibrator und Start der Reaktion durch Inkubation für 15 Minuten im Schüttelwasserbad bei 37° C und einer Frequenz von 120/Minute.

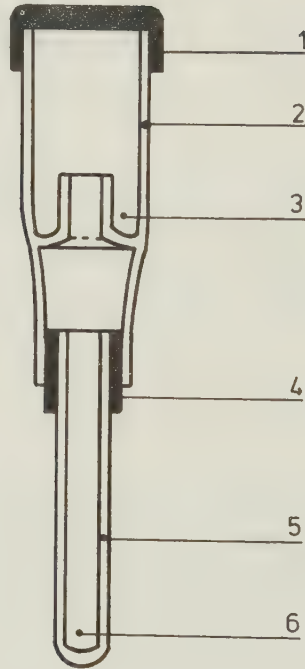
Aufsetzen der tubes auf Eis und Injektion von 0,030 ml 20 prozentiger Trichloressigsäure mit einer Hamilton-Spritze durch die Gummikappe in das Inkubat stoppte die Reaktion.

Zur Aufnahme des entstandenen radioaktiven Kohlendioxids wurden außerdem 0,050 ml NCS-Solubilizer (Nuclear-Chicago, Des Plaines, Ill. USA) in die Glasstutzenrinne des Glaskammerröhrchens eingespritzt und das Gas durch Inkubation im Schüttelwasserbad für eine Stunde bei 37° C in diese Absorptionsphase übergetrieben.

Die Impulsmessung erfolgte im Flüssigkeits-Scintillationszähler (Packard, Tri-Carb), nachdem die tops mit 20 ml Scintillationslösung ausgewaschen und die so entstandene Meßlösung in Packardgläser gefüllt worden war.

Abb. 1

INKUBATIONSGEFÄSSE



- 1) Gummikappe
- 2) Glaskammerröhrchen (top)
- 3) Glasstutzenrinne
- 4) Gummimanschette
- 5) Mikrozentrifugenröhrchen (tube)
- 6) Inkubationsgemisch

(Szintillationsl.: 25 g PPO, 0,5 g POPOP,
1350 ml Methanol, Auffüllung mit Toluol auf
5 Liter Endvolumen).

Die Reagenzienleerwerte bestanden aus den
gleichen Inkubationsansätzen wie die Haupt-
werte, nur war das Leberhomogenat durch eine
mit Trichloressigsäure im Verhältnis 1:3
denaturierte Homogenatsuspension ersetzt.

Die Enzymaktivität wurde in Impulsen/mg Protein
x Minute angegeben. Die Proteinbestimmung er-
folgte nach der Methode von Lowry (17).

B. ERGEBNISSE

I. Gewichtsentwicklung der Feten

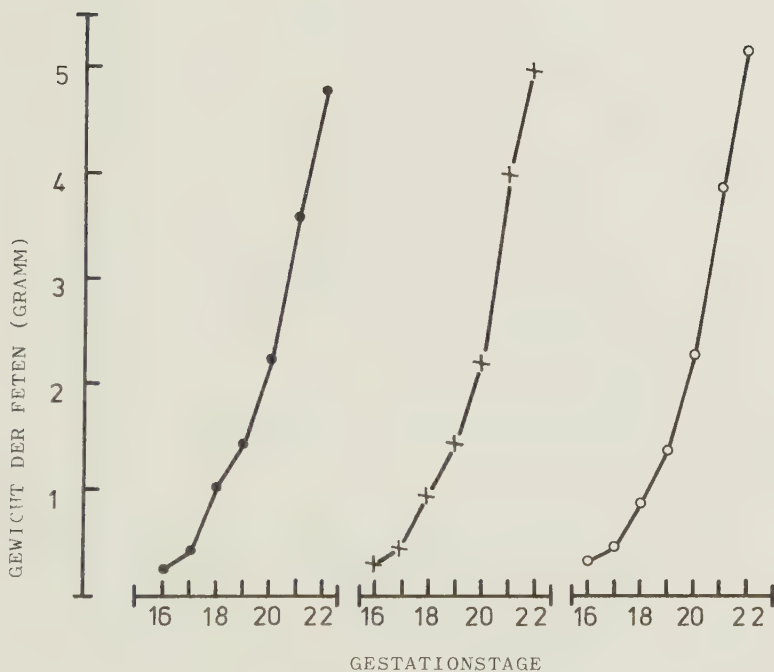
Die Gewichtsentwicklung der Feten und ihrer Lebern von Cortisol-21-Hemisuccinat behandelten Muttertieren zeigte keine signifikanten Unterschiede zum Wachstumsverhalten der Kontrolltiere. Sowohl das Gewicht der Einzelfeten als auch das der fetalen Lebern nahm regelmäßig zu, wobei die größte absolute Gewichtszunahme bei beiden Versuchsgruppen übereinstimmend ab dem 20. Tag stattfand (Abb. 2).

Unter der Einwirkung von Actinomycin C verlief die Gewichtszunahme der Feten und ihrer Lebern ebenso stetig wie bei den Feten der Kontrolltiere und den Cortisol behandelten Tieren.

Auch hier konnte als Beginn des größten absoluten Gewichtsanstiegs der 20. Tag registriert werden (Abb. 2).

Abb. 2

GEWICHTSENTWICKLUNG DER FETEN



●-●= Feten unter der Einwirkung von Cortisol-21-hemisuccinat.

x-x= Fetale Kontrolltiere.

o-o= Feten unter der Einwirkung von Actinomycin C.

Jeder Punkt stellt den Mittelwert des Gewichtes von fünf Rattenfeten dar.

II. Konzentrationsoptima von Pyridoxal-5'-phosphat und Glutathion

1. P y r i d o x a l p h o s p h a t

Zur Ermittlung optimaler Co-Enzymkonzentrationen wurde die HDC-Aktivität bei 1×10^{-5} bis 1×10^{-4} mEK (molare Endkonzentration) von Pyridoxal-5'-Phosphat bestimmt (Abb. 3). Da die Enzymaktivität der Leber während der Fetalperiode unterschiedlich hoch war, wurde die Wirkung des zugesetzten Co-Enzyms am 17., 21. und 22. Gestationstag geprüft. Dabei erreichte die HDC übereinstimmend an den drei getesteten Gestationstagen ihre höchste Aktivität bei 2×10^{-5} mEK Pyridoxal-5'-phosphat.

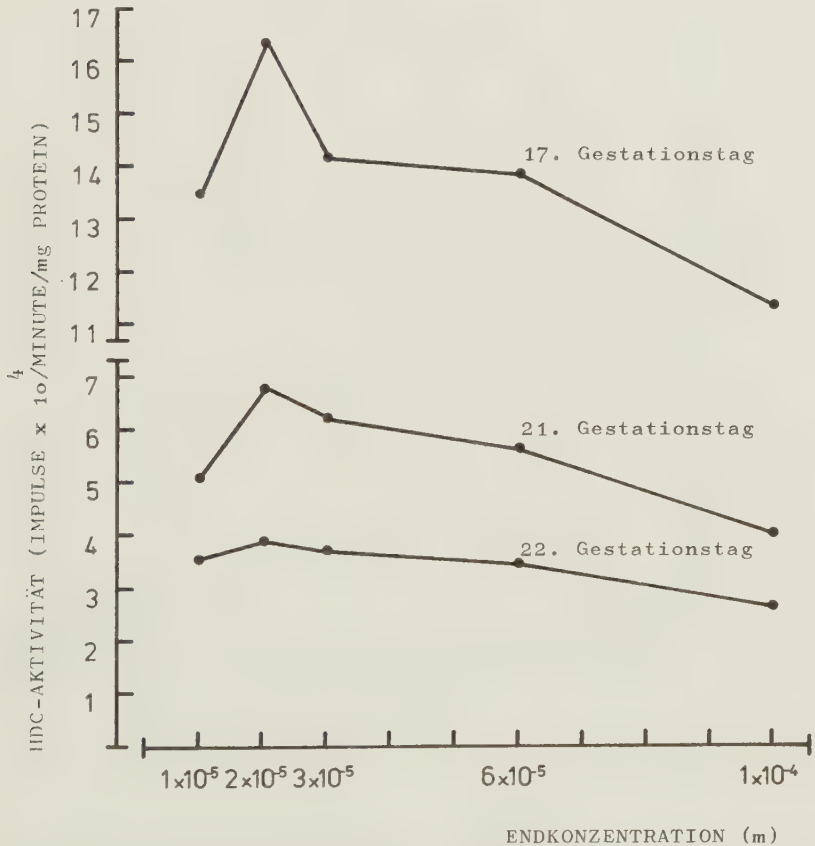
Die Steigerung der Enzymaktivität durch Pyridoxal-5'-phosphat war umso ausgeprägter, je höher die Grundaktivität bei Untersättigung mit dem Co-Enzym war.

2. G l u t a t h i o n

Glutathion wurde in Konzentrationen von 1×10^{-4} mEK bis 1×10^{-3} mEK am 17. und 21. Gestationstag, sowie am 1. Tag post partum getestet (Abb. 4). Die höchste Aktivität

Abb. 3

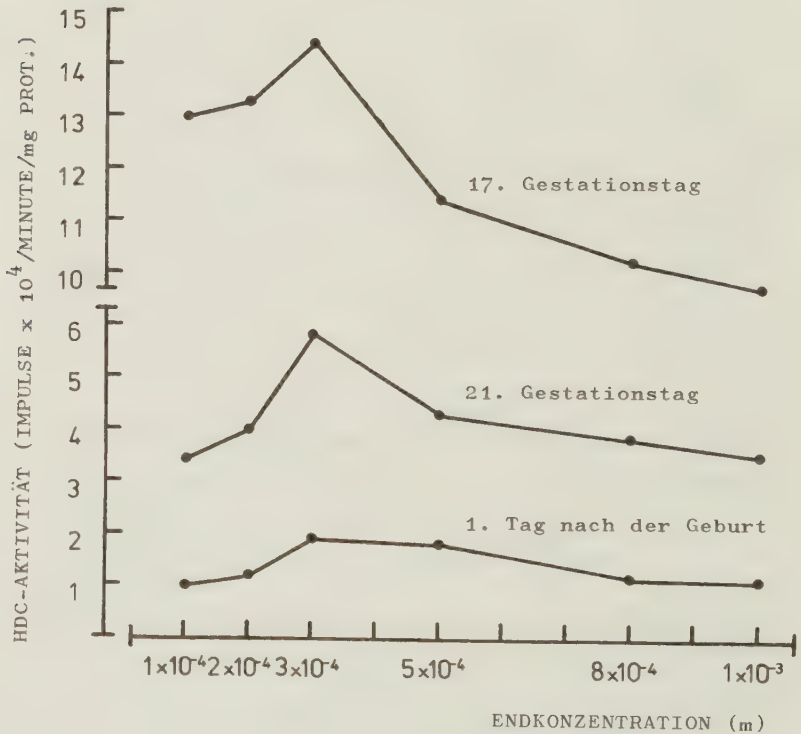
OPTIMALE KONZENTRATION VON PYRIDOXAL-5'-PHOSPHAT



Abhängigkeit der Histidindecaboxylase-Aktivität von fetalen Rattenlebern bei verschiedenen Konzentrationen von Pyridoxal-5'-phosphat am 17., 21. und 22. Gestationstag. Die Enzymaktivität wurde aus dem Homogenat der gepoolten Lebern von jeweils 16 Feten zweier trächtiger Ratten bestimmt.

Abb. 4

OPTIMALE KONZENTRATION VON GLUTATHION



Abhängigkeit der Histidindecaboxylase-Aktivität von fetalen Rattenlebern bei verschiedenen Konzentrationen von Glutathion am 17. und 21. Gestationstag, sowie 24 Stunden nach der Geburt. Die Enzymaktivität wurde aus dem Homogenat der gepoolten Lebern von jeweils 16 Feten zweier trächtiger Ratten bestimmt.

zeigte die HDC bei einer Konzentration von 3×10^{-4} mEK. Auch hier war die Aktivitätssteigerung umso stärker, je höher die Grundaktivität lag.

III. Konzentrationsoptimum von α -Methyl-Dopa

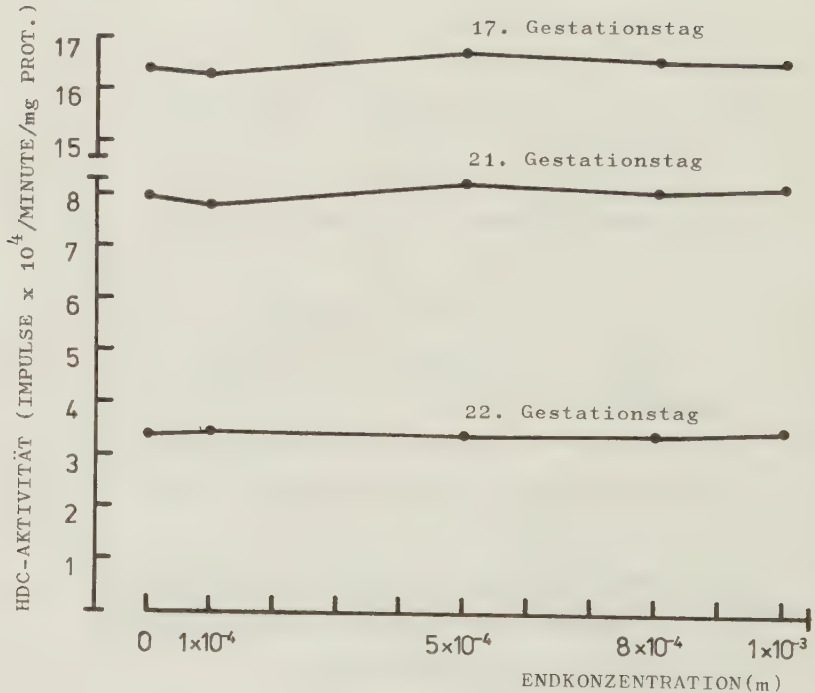
Bei den Untersuchungen zur Ermittlung der maximalen Hemmkonzentration von α -Methyldopa ergab sich, daß die Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase in der fetalen Rattenleber trotz steigender Konzentrationen von 10^{-4} bis 10^{-3} mEK im Vergleich zur HDC-Aktivität bei Fehlen von α -Methyldopa, keinen signifikanten Unterschied aufwies (Abb. 5).

IV. Diaplacentare Beeinflussung der spezifischen Histidindecaboxylase durch Cortisol-21-Hemisuccinat und Actinomycin C

Im Untersuchungszeitraum zwischen dem 16. Tag der Fetalentwicklung bis 48 Stunden nach dem Wurf wurde die höchste Aktivität der HDC in der Leber der Feten von Kontrolltieren am 16. Tag festgestellt (Abb. 6). Die Enzymaktivität fiel dann kontinuierlich bis 1 Tag vor dem Wurf ab.

Abb. 5

OPTIMALE KONZENTRATION VON L-a-METHYL-DOPA



Abhängigkeit der Histidindecaboxylase-Aktivität fetaler Rattenlebern von verschiedenen Konzentrationen von L-a-Methyl-DOPA am 17., 21. und 22. Gestationstag. Die Lebern von 16 Feten zweier trächtiger Tiere wurden jeweils gepoolt.

Bei den Kontrollen ohne L-a-Methyl-DOPA wurde stattdessen zusätzlich 0,005 ml Pufferlösung zugesetzt.

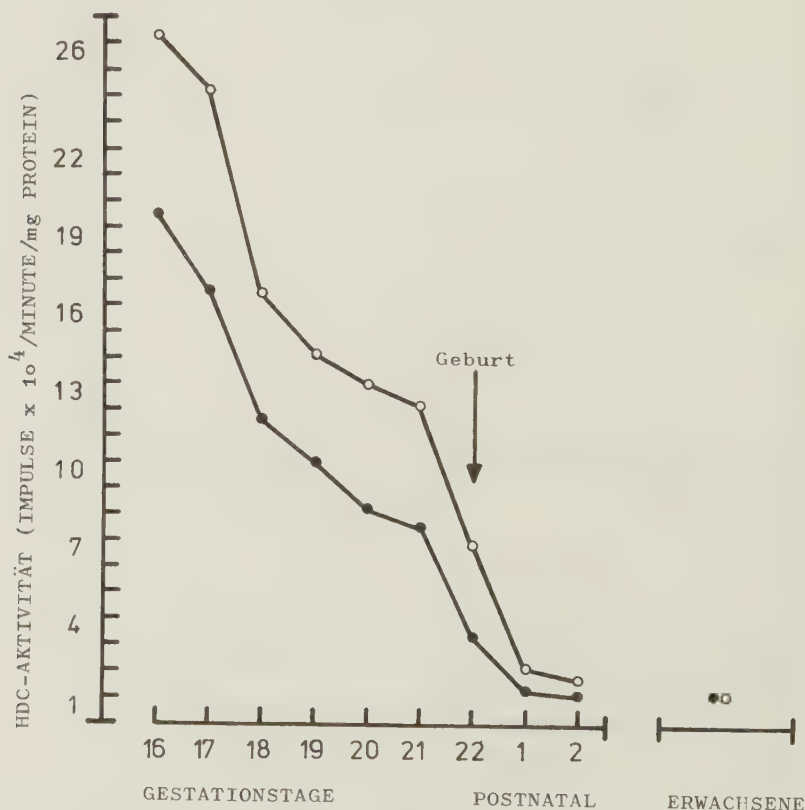
Von diesem Zeitpunkt an trat bis einen Tag nach dem Wurf ein steiler Abfall der Enzymaktivität auf. 48 Stunden post partum wurden die sehr niedrigen Aktivitätswerte der Lebern von Muttertieren oder unbehandelten erwachsenen Tieren erreicht.

1. C o r t i s o l

In den Lebern der Feten von Muttertieren, denen täglich Cortisol-21-Hemisuccinat subcutan injiziert wurde, konnte bis einen Tag post partum regelmäßig eine signifikant höhere HDC-Aktivität nachgewiesen werden als bei vergleichbaren Kontrolltieren (Abb. 6). Der Aktivitätszuwachs variierte zu den jeweiligen Versuchszeitpunkten zwischen 35 000 und 80 000 Impulsen/mg Protein x Minute. 48 Stunden post partum konnte durch die Verabreichung des Glucocorticoids an neugeborene Tiere keine Aktivitätssteigerung mehr ausgelöst werden. Setzt man den durch Cortisol-21-Hemisuccinat bedingten Aktivitätszuwachs in den verschiedenen Entwicklungsphasen in Relation zu den Grundaktivitäten bei den Kontrolltieren, so ergibt sich zwischen dem 16. und 22. Gestationstag eine Aktivitäts-

Abb. 6

HISTIDINDECARBOXYLASE-AKTIVITÄT UNTER EINWIRKUNG VON
CORTISOL-21-HEMISUCCINAT



●-●= HDC-Aktivität der Leber von fetalen, neugeborenen und erwachsenen Kontrolltieren.
○-○= Nach Verabreichen von Cortisol-21-hemisuccinat.
Vergleich der Histidindecarboxylase-Aktivität in der Leber fetaler, neugeborener und erwachsener Ratten mit Kontrolltieren. Jeder Punkt steht für einen Hauptwert aus den gepoolten Lebern von 16 Feten, bzw. 10 neugeborenen Ratten von zwei trächtigen Tieren. Von den erwachsenen Ratten wurden je zwei Lebern gepoolt.

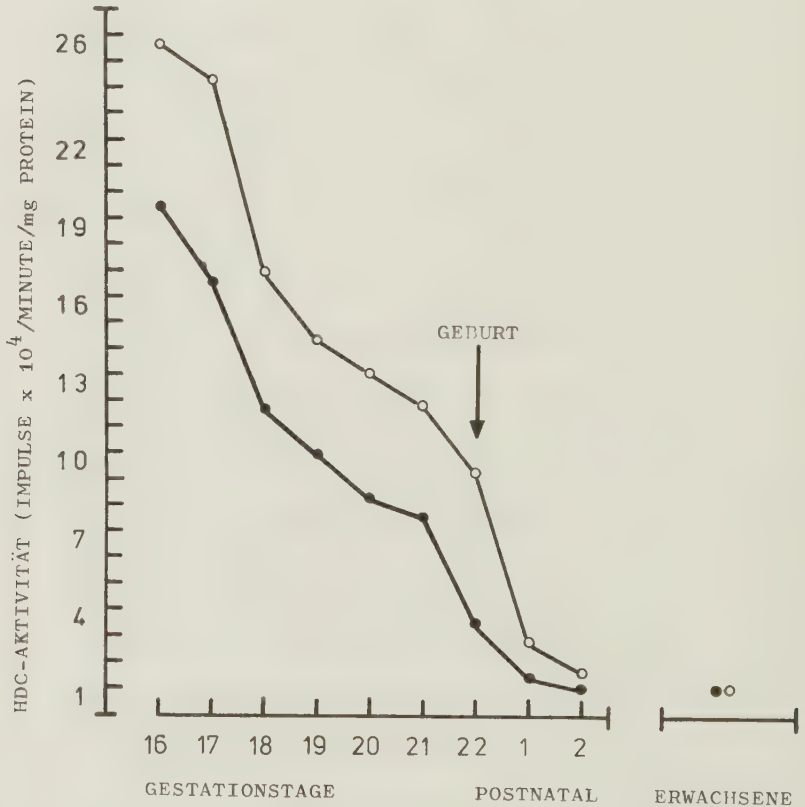
steigerung von 35 - 97 %.

2. Actinomycin C

Nach intraperitonealer Applikation von Actinomycin C (Sanamycin^R) wurde ebenfalls zwischen dem 16. Gestationstag und 24 Stunden nach der Geburt eine signifikante Aktivitätserhöhung der HDC festgestellt. In diesem Fall variierte der Aktivitätszuwachs zwischen 40 000 und 75 000 Impulsen/mg Protein x Minute (Abb. 7). Die Aktivitätssteigerung war im Vergleich zu den Grundaktivitäten bei den Kontrolltieren mit 32 % am 16. Gestationstag am niedrigsten und mit 163 % am 22. Tag - kurz vor der Geburt - am höchsten. Im Zeitraum bis 24 Stunden post partum sank sie so rapide ab, daß sie am zweiten Lebenstag schon die Aktivitätswerte der Lebern von Muttertieren oder unbehandelten erwachsenen Tieren erreichte. Die Aktivität der HDC zeigte in ihrem Verhalten in allen drei Versuchsgruppen also einen charakteristischen Kurvenverlauf: Sie fiel während des 16. - 18. Gestationstages, sowie vom 21. Gestationstag bis einen Tag post partum rasch ab, während sie zwischen dem 18. und 21. Tag kontinuierlich langsam

Abb. 7

HISTIDINDECARBOXYLASE-AKTIVITÄT UNTER EINWIRKUNG VON ACTINOMYCIN C



●-● = HDC-Aktivität der Leber von fetalen, neugeborenen und erwachsenen Kontrolltieren.

o-o = Nach Verabreichen von Actinomycin C.

Vergleich der Histidindecaboxylase-Aktivität in der Leber fetaler, neugeborener und erwachsener Ratten mit Kontrolltieren. Jeder Punkt steht für einen Hauptwert aus den gepoolten Lebern von 16 Feten, bzw. 10 neugeborenen Ratten von zwei trächtigen Tieren. Von den erwachsenen Ratten wurden je zwei Lebern gepoolt.

abnahm. 48 Stunden nach der Geburt war schließlich kein Unterschied zwischen der HDC neugeborener Tiere und derjenigen der Muttertiere mehr meßbar.

D I S K U S S I O N

A. METHODIK

Im Prinzip gibt es zwei Möglichkeiten, die Aktivität der spez. Histidindecaboxylase zu bestimmen: Entweder wird die Menge des bei der Umwandlung von Histidin entstehende Histamin oder das Decarboxylierungsprodukt ermittelt.

Die denkbare dritte Möglichkeit, nämlich das Verschwinden von Histidin während des Reaktionsprozesses aus dem zu untersuchenden Gewebe als Maßstab zu nehmen scheidet aus, weil Histidin noch auf verschiedenen anderen Wegen verstoffwechselt wird und die Histaminbildung somit nur eine der möglichen Reaktionen im Histidinmetabolismus darstellt (18).

Zur Verfügung stehen im wesentlichen drei Techniken:

1. die von Shore et al. (19) beschriebene fluorometrische Methode, bei der das fluoreszierende Kondensationsprodukt aus gebildetem Histamin mit o-phthaldialdehyd als Maß für die HDC-Aktivität herangezogen wird.
2. die Isotopendilutionsmethode nach Schayer (20)

zur Bestimmung des ^{14}C -Histamins, entstanden aus Ring-2- ^{14}C -markiertem Histidin, nach Umwandlung in Benzolsulfonylhistamin und Impulsmessung im Liquid-Szintillationszähler.

3. Eine $^{14}\text{CO}_2$ -Mikromethode in Anlehnung an Aures et al. (16), bei der in der Carboxylgruppe ^{14}C -markiertes Histidin als Substrat dient und die Radioaktivität des in einer Ammoniumbase gelösten Reaktionsproduktes $^{14}\text{CO}_2$ mit dem Liquid-Szintillationszähler in der oben beschriebenen Weise ermittelt wird

Vergleichende Untersuchungen an der fetalen Rattenleber ergaben, daß alle drei Methoden untereinander vergleichbar sind (21, 22, 23). Doch ist generell ohne Zweifel den radiometrischen Techniken der fluorometrischen Methode der Vorzug zu geben, da einerseits ein fluoreszierender Komplex mit o-phthalaldehyd auch durch Histidin selbst gebildet werden kann, was die Versuchsreihen wegen der notwendigen Trennung der Histidin- von den Histamin-komplexen sehr kompliziert. Andererseits können die Versuchsergebnisse bei Organen mit hohem Histamingehalt aber niedriger HDC-Aktivität (z. B. Rattenlunge) durch das endogen präformiert vorhandene Histamin wesentlich verfälscht werden.

Von den radiometrischen Methoden ist die einfachste die $^{14}\text{CO}_2$ -Mikromethode. Sie bietet besondere Vorteile:

1. ist sie äußerst empfindlich, d. h. kleinste Gewebemengen genügen für die Versuchsansätze. Dies ist von besonderer Wichtigkeit vor allem bei der Untersuchung fetaler Lebern in den Frühstadien ihrer Entwicklung, während derer nur wenige Milligramm Lebergewebe zur Verfügung stehen.
2. spielt der mögliche Umsatz des neugebildeten Histamins im Inkubationsansatz durch Diaminoxidasen keine Rolle. Das hat nicht nur den Vorteil der Fehler-Eliminierung, sondern vereinfacht auch den Versuchsansatz, da kein Aminoguanidin als Diaminoxidase-Hemmer zugesetzt werden muß und auch keine Stickstoff-Gasphase für die Reaktion erforderlich ist (24).
3. wird endogen-präformiert vorhandenes Histamin nicht erfaßt und ist somit für den Versuchsablauf ohne Bedeutung.
4. garantiert die Markierung der Carboxylgruppe, daß das gemessene $^{14}\text{CO}_2$ aus keinem anderen Kohlenstoffatom im Histidinmolekül stammt.

5. ist ohne Bedeutung, ob das während der Inkubation gebildete Histamin durch den Versuchsablauf mechanisch oder thermisch zerstört wird.

Die Methode, die HDC-Aktivität durch Messung des freigesetzten radioaktiven Kohlendioxyds zu bestimmen, fand bei der vorliegenden Untersuchung Anwendung, weil sie aus oben angegebenen Gründen unter den gewählten Versuchsbedingungen am geeignetsten erschien.

Zwar bestritten GRAHN und ROSENGREN (24) ihre Zuverlässigkeit, weil sie bei ihren Untersuchungen an der Mäuselunge fanden, daß große Mengen von Adrenalin und Na-Askorbat eine spontane $^{14}\text{CO}_2$ -Freisetzung bewirken, ohne daß gleichzeitig Histamin gebildet würde. Sie schlossen daraus, daß diese Decarboxylierungsreaktion auch abläuft, wenn das Inkubationsgemisch Gewebe enthält und damit die Versuchsergebnisse verfälscht werden. Doch zeigt die gute Vergleichbarkeit mit den anderen Methoden (21, 22, 23), daß unter den gegebenen Voraussetzungen dieser Einwand nicht sehr bedeutend ist.

Eine andere Fehlermöglichkeit könnte aber darin liegen, daß das freigesetzte $^{14}\text{CO}_2$ aufgrund eines anderen metabolischen Abbauvorganges als den der Histidindecaboxylierung entstehen könnte (25).

Da aber vergleichende Untersuchungen zwischen der $^{14}\text{CO}_2$ -Methode und der Methode nach SCHAYER (21, 22) eine gute Übereinstimmung in den Ergebnissen ergaben, spielt sicher auch dieser Vorgang nur eine untergeordnete Rolle.

B. ERGEBNISSE

I. Fetale Gewichtsentwicklung

Die Gewichtskontrollen bei allen drei Versuchsgruppen ergaben eine stetige Zunahme des Körpergewichtes, ohne daß jedoch ein signifikanter Unterschied im Wachstumsverhalten der mit dem Glucocorticoid und Actinomycin behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrollratten aufgetreten wäre.

Dies läßt den Schluß zu, daß durch die Applikation von Cortisol-21-Hemisuccinat und Actinomycin C die mitotische Aktivität der fetalen Organzellen weitgehend unbeeinflußt blieb.

Dieser Befund deckt sich im Falle des Actinomycins C mit den Ergebnissen von MITZNEGG (26), der bei der intraperitonealen Verabreichung dieses Antibiotikums an trächtige Sprague-Dawley Ratten ebenfalls keinen Gewichtsunterschied zu den Kontrolltieren feststellen konnte.

Er erklärt diese Tatsache damit, daß in den

fetalen gewichtsbestimmenden und durch schnelle Zellteilung wachsenden Organe, die Komplexbindung, die durch Anlagerung des Actinomycins an die DNS-Matrize der Organzellen entstanden ist, wieder gelöst wird, mit der Folge eines ungestörten normalen Organwachstums.

Möglicherweise liegt der Grund für die unbeeinflusste Gewichtsentwicklung der Cortisol behandelten Tiere in einem ähnlichen Mechanismus. Denn Untersuchungen an der Rattenleber haben gezeigt, daß die Cortisolwirkung vermutlich auf einer Interaktion des Steroids mit dem Kernchromatin beruht, wobei ein Cortisol-Histon-Komplex entstehen soll (27). Es wäre daher denkbar, daß auch in diesem Falle durch die hohe Mitoserate im Wachstum befindlicher Organe das Cortisol während der Zellteilung wieder abgegeben wird und das Wachstum normal weiterläuft.

II. Konzentrationsoptimum von a-Methyldopa

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß bei den gewählten optimalen pH- und Substrat-Konzentrationen auch ohne Zugabe von a-Methyldopa zum Inkubationsgemisch eine praktisch vollständige

Inaktivität der unspezif. HDC (DOPA-Decarboxylase) in bezug auf die Histamin-Bildung vorliegt, zumal im fetalen Lebergewebe die DOPA-Decarboxylase im Vergleich zur spezifischen HDC nur spärlich vorkommt und ihre Affinität zu L-Histidin sehr gering ist (6).

Methyldopa wurde in maximaler Konzentration den Ansätzen dennoch zugefügt, weil mit Sicherheit eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch die DOPA-Decarboxylase ausgeschlossen werden sollte.

III. Induzierbarkeit der HDC durch Cortisol-21-Hemisuccinat und Actinomycin C.

Das radiometrisch mit der $^{14}\text{CO}_2$ -Mikromethode gefundene Aktivitätsverhalten der HDC in der fetalen Leber von Wistarratten stimmt mit den Befunden von BURKHALTER (14) überein, der das Decarboxylierungsprodukt Histamin fluorometrisch mit der o-phthalaldehyd-Methode gemessen hat.

1. C o r t i s o l

Die Untersuchungen über die hormonelle Be-

einflußbarkeit des fetalen Leberenzym be-
schränkten sich zunächst auf die Prüfung
von Cortisol, da durch dieses Hormon ver-
schiedene Leberenzyme, wie zum Beispiel die
Tryptophanpyrrolase, induziert werden können
(28, 29).

Eine mögliche physiolog. Bedeutung der
Glucocorticoide in der fetalen Rattenleber
als Induktoren der Histidindecaboxylase
liegt nahe, da mit Absinken des Plasma-
cortisolspiegels ab dem 19. Tag bis zur
Geburt (30) auch die HDC-Aktivität erheb-
lich absinkt.

Analog zu der gefundenen aktivitätssteigern-
den Wirkung der Glucocorticoide auf die HDC
der fetalen Leber wurde von anderen Autoren
ein gleicher Einfluß des Hormons auf die
in chromaffin-ähnlichen, also epihtelialen
Zellen lokalisierte spezifische HDC der
Magenschleimhaut festgestellt (31), welche
bezüglich des pH-Wertes und Substratoptimums
dem fetalen Enzym der Rattenleber verwandt
ist.

Im Gegensatz dazu wird durch Endotoxin indu-

zierbare, wahrscheinlich im Bereich der Kapillarendothelien lokalisierten Histidindecarboxylase - zum Beispiel die der Lunge - durch Glucocorticoide supprimiert (32).

Die zelluläre Lokalisation der HDC des fetalen Lebergewebes ist bis jetzt unbekannt. In Frage kommen im wesentlichen die Leberzellen selbst, die Sinusendothelien und die Zellen der Blutbildung, die besonders in den frühen Entwicklungsphasen einen großen Anteil des Organs ausmachen. Bisherige Untersuchungen geben jedoch keinen Anhalt dafür, daß das Enzym an Blutzellen gebunden ist, da z. B. keine Korrelation der Enzymaktivität zur Anzahl der vorhandenen Megakariozyten gefunden werden konnte und somit kein sicherer Zusammenhang zwischen hämatopoetischer Aktivität und der HDC-Aktivität zu ermitteln war (33).

Da sich die Leber aus dem hepato-pankreatischen Ring des Mitteldarmes entwickelt und wie das epithelial gebundene Magenenzym der Ratte durch Glucocorticoide induzierbar ist, könnte vermutet werden, daß das fetale Leber-

enzym hepatozellulär lokalisiert ist.

Der induzierende Effekt der Glucocorticoide wäre durch Interaktion zwischen Hormon und Hepatozyt zu erklären (27): Als Folge einer selektiven Anlagerung des Hormons an das Kern-Chromatin der Leberzelle unter Ausbildung eines Cortisol-Histonkomplexes würde dabei über eine spezifische Regulation der Genaktivität die Stimulierung der DNS-abhängigen RNS-Synthese erfolgen. Der Cortisol-Histon-Komplex blockiert nach dieser Vorstellung die Wirkungsstelle eines die Genaktivität regulierenden Repressors, sodaß die für eine vermehrte HDC-Bildung notwendige spezifische RNS-Synthese über das normale Limit hinaus ansteigen kann.

2. A c t i n o m y c i n C

Falls die Auslösung der Cortisol-bedingten Aktivitätssteigerung der HDC auf einer Enzym de novo Synthese beruht, müßte sie durch Actinomycin gehemmt werden können. Denn bekanntlich besteht die überwiegende Wirkung der Actinomycine darin, daß sie durch Anlagerung an die Kern-DNS-Helix einen Komplex

ausbilden, der eine selektive Hemmung der RNS-Synthese zur Folge hat und dadurch sekundär zu einer Beeinträchtigung der Proteinsynthese führen kann (34).

Doch zeigen die vorliegenden Untersuchungen gerade das Gegenteil: Actinomycin C verursachte tatsächlich eine Aktivitätssteigerung der Histidindecaboxylase.

Dieser "paradoxe Effekt" ist analog den Ergebnissen von GARREN et al. (35), die bei der Untersuchung der Beeinflussbarkeit der Tryptophanpyrrolase ebenfalls eine Steigerung der Enzymaktivität in der Rattenleber nach Actinomycingabe (Act-D) fanden.

Auch andere Autoren konnten bei der Prüfung der Actinomycinwirkung auf das Verhalten der HDC, in verschiedenen Organen eine Enzyminduktion feststellen (22, 28, 36).

Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, daß die Hemmung der RNS-Synthese durch Act-C nicht notwendigerweise auch eine generelle Unterdrückung der Proteinsynthese zur Folge

hat. Diese Vermutung wird insofern bestätigt, als innerhalb der für die Eiweißproduktion als Matrize dienenden DNS-Helix, die ja der Wirkungsort des Antibiotikums ist, nicht alle Bereiche gleich empfindlich gegenüber der Wirkung des Cytostatikums sind (37).

Folgende Hypothese bietet sich daher zur Erklärung der überraschenden Enzyminduktion durch Actinomycin an (38):

An der Leberzell-DNS gibt es als Träger der genetischen Information für die Enzymsynthese ganz bestimmte Genloci, an denen die zur Initiierung der HDC-Bildung zuständige m-RNS synthetisiert wird. Diese Syntheseleistung steht unter der Kontrolle eines ebenfalls DNS-abhängigen Repressor-Proteins, das durch Ausbildung eines RNS-Repressor-Komplexes aktive messenger RNS zu binden und zu inaktivieren vermag.

Unter der Einwirkung von Act-C könnte selektiv das Repressor-Gen blockiert werden, mit der Folge, daß die weiterhin in normaler Menge produzierte HDC-spezifische m-RNS wegen der wegfallenden Repressor-Hemmung in der Leberzelle angehäuft wird, woraus eine verstärkte

(induzierte) Bildung der Histidindecaboxylase resultiert.

IV. Physiologische Bedeutung der HDC

1. W a c h s t u m

Über die physiologische Bedeutung der Histidindecaboxylase der fetalen Leber gibt es im wesentlichen zwei Meinungen: KAHLSON und Mitarbeiter vermuteten einen Zusammenhang zwischen Wachstum der Leber und Enzymaktivität (13, 39), da sie bei Wachstums- und Regenerationsvorgängen, wie zum Beispiel bei der Haut, ebenfalls eine erhöhte Enzymaktivität nachgewiesen hatten (40, 41, 42).

Die experimentellen Befunde über die Aktivität der HDC bei nicht physiologischen Wachstumsvorgängen der Leber, wie z. B. während der Regeneration nach Teilhepatektomie oder in Hepatomen, sind widersprüchlich: Einige Autoren berichten bei der Leberzellregeneration über eine Aktivitätssteigerung (44, 43), andere konnten keine wesentlichen Aktivitätsänderungen feststellen (46, 45). Ebenso konnte nur bei einem Teil der Leber-

tumoren eine hohe HDC-Aktivität nachgewiesen werden (48, 49, 47).

2. G e b u r t s e i n l e i t u n g

Die zweite Auffassung vermutet im Histamin den Auslöser für die Geburtseinleitung.

So fanden KAMESWARAN et al. (50) nur eine geringe Ansprechbarkeit des schwängeren Rattenuterus auf Histamin zwischen dem 12. und 18. Gestationstag, aber einen starken Anstieg seiner Sensitivität kurz vor Geburtstermin der Feten.

MASLINSKI und NIEDZIELSKI (51) schlossen aus den Ergebnissen ihrer Untersuchungen an Mäusenembryonen über die Hemmbarkeit der HDC durch α -Hydrazinohistidin und 554-L, daß der Aktivitätsabfall der HDC kurz vor der Geburt nicht direkt den Wurf induziert, sondern einen anderen hormonellen Mechanismus zur Auslösung bringt, der für die Geburt der Feten verantwortlich ist.

Sie schlossen die Möglichkeit nicht aus, daß das neugebildete Histamin eine Rolle bei der Proliferation der Blutgefäße spielt, und der Abfall der HDC-Aktivität mit einem Stopp der

exzessiven Zellproliferation und Ausbildung der kapillären Zirkulation einhergeht. Zu diesem Zeitpunkt wäre dann die pränatale Entwicklung zuende und der fetale Organismus entwicklungsmäßig für ein postnatal selbständiges Leben befähigt.

In neuerer Zeit gewann die Diskussion über die mögliche Bedeutung von Histamin in Hinblick auf eine Beeinflussung von schnell wachsendem Säugetiergewebe wieder besondere Bedeutung, als festgestellt wurde, daß andere biogene Amine in der regenerierenden Rattenleber in hoher Rate gebildet werden. Dabei handelt es sich um die Polyamine Spermidin, Spermin und ihren Vorläufer dem Diamin Putreszin (52). Das Schlüsselenzym ist in diesem Fall die Ornithindecaboxylase, die bei der Bildung von Putreszin und CO_2 aus Ornithin als Katalysator wirkt. Dieses Enzym zeigt eine gesteigerte Aktivität in der regenerierenden Rattenleber nach Teilhepatektomie, aber auch in Hühner- und Krötenembryonen (54, 53). Es wurde daher wie beim Histamin ein Zusammenhang zwischen der Ornithindecaboxylaseaktivität und Wachs-

tum vermutet (55). Die Ergebnisse aus den Untersuchungen an der HDC und ODC lassen jedoch schließen, daß nicht nur einem biogenen Amin allein die wesentliche Bedeutung im Wachstumsprozeß zukommt. Vielmehr scheinen diese Amine generell eine wachstumsinduzierende Rolle zu spielen, wobei je nach Spezies andere Amine oder Amingruppen im Vordergrund stehen (55).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die spez. Histidindecaboxylase der fetalen Rattenleber durch das Glucocorticoid Cortisol-21-Hemisuccinat transplacental aktiviert werden kann. Auch relativ hohe Dosen von Actinomycin C rufen eine Aktivitätssteigerung hervor.

Das Wachstumsverhalten, sowie die Gewichtssteigerung der Feten bleibt unbeeinflusst.

Die Ergebnisse zeigen eine gute Vergleichbarkeit der angewandten $^{14}\text{CO}_2$ -Mikromethode mit anderen Untersuchungstechniken.

Die durch Cortisol verursachte Enzyminduktion wird zu erklären versucht aufgrund einer Interaktion zwischen Hormon und Hepatozyt.

Die "paradoxe" Aktivitätssteigerung der HDC bei Applikation von Sanamycin wird erklärt durch den selektiven Angriffspunkt des Antibiotikums an der Kern-DNS.

Die mögliche Bedeutung des Reaktionsproduktes Histamin

im Wachstumsprozess und der Geburtseinleitung wird
diskutiert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. WERLE, E.:

Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch
tierische Gewebe

Biochem. Z. 288:292 (1936)

2. HOLZ, P. and HEISE, R.:

Formation of histamine in the organism

Naturwissenschaften 25:201 (1937)

3. HOLZ, P., HEISE, R. and LÜDTKE, K.:

Fermentativer Abbau von 1-Dioxyphenylalanin (DOPA)
durch die Niere

Arch. exp. Path. Pharm. 191:87 (1938)

4. WEISSBACH, H., LOVENBERG, W. and UDENFRIEND, S.:

Characteristics of mammalian histidine
decarboxylating enzymes

Biochim. Biophys. Acta 50:177 (1961)

5. LOVENBERG, W., WEISSBACH, H. and UDENFRIEND, S.:

Aromatic L-amino acid decarboxylase

J. Biol. Chem. 237:89 (1962)

6. GANROT, P. O., ROSENGREN, A. M. and ROSENGREN, E.:
On the presence of different histidine decarboxylating enzymes in mammalian tissues
Experientia 17:263 (1961)
7. SCHAYER, R. W.:
Formation and binding of histamine by free mast cells of rat peritoneal fluid
Amer. J. Physiol. 186:199 (1956)
8. SCHAYER, R. W.:
Histidine decarboxylase of rat stomach and other mammalian tissues
Amer. J. Physiol. 189:533 (1957)
9. HAKANSON, R. and OWMAN, Ch.:
Concomitant histochemical demonstration of histamin and catecholamines in enterochromaffin-like cells of gastric mucosa
Life Sci. 6:759 (1967)
10. SCHAYER, R. W.:
Relationship of stress-induced histidine decarboxylase activity to circulatory homeostasis and shock
Science 131:226 (1960 a)

11. SCHAYER, R. W.:

Relationship of induced histidine decarboxylase activity and histamine synthesis to shock from stress and from endotoxin.

Amer. J. Physiol. 198:1187 (1960 b)

12. KAHLSON, G., ROSENGREN, E. and WESTLING, H.:

Indreased formation of histamine in the pregnant rat

J. Physiol. 143:91 (1958)

13. KAHLSON, G., ROSENGREN, E. and WHITE, T.:

The formation of histamine in the rat foetus

J. Physiol. 151:131 (1960)

14. BURKHALTER, A.:

The formation of histamine by fetal rat liver

Biochem. Pharmacol. 11:315 (1962)

15. IVANKOVIC, S. and DRUCKREY, H.:

Transplazentare Erzeugung maligner Tumoren des Nervensystems

Zeitschrift für Krebsforschung 71:320 (1968)

16. AURES, D., HAKANSON, R. and SCHAUER, A.:
Histidine decarboxylase and DOPA decarboxylase in
the rat stomach. Properties and cellular localization
European J. Pharmacol. 3:217 (1968)
17. LOWRY, D. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L. and
RANDALL, R. J.:
Protein measurement with the folin phenol reagent
J. biol. Chem. 193:265 (1951)
18. SIEGENTHALER, W. (Herausg.):
Klinische Pathophysiologie
2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart
S. 112 (1973)
19. SHORE, P. A., BURKHALTER, A. and COHN, K. H.:
A method for the fluorometric assay of histamine
in tissues
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127:182 (1959)
20. SCHAYER, R. W., ROTHSCCHILD, Z. and BIZONY, P.:
Increase in histidine decarboxylase activity of
rat skin following treatment with compound 48/80
Amer. J. Physiol. 196:295 (1959)

21. MAUDSLEY, D. W., RADWAN, A. G. and WEST, G. B.:
Comparison of isotopic and non isotopic methods
of estimating histidine decarboxylase activity
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 31:313 (1967)
22. SCHAUER, A. GIELOW, L. and GEISSEL, G.:
Behaviour of histidine decarboxylase (HDC) in
various forms of shock
Shock: Biochemical, Pharmacological and Chemical
Aspects
Plenum Press S. 59 (1970)
23. SCHAUER, A., KUNZE, E. and GÄRTNER, H.:
Zur hormonellen Beeinflussbarkeit der spezifi-
schen Histidindecarboxylase der fetalen Ratten-
leber
Vortrag auf dem Symposium gentianum des SFB 51,
Rottach Egern (1972)
24. GRAHN, B. and ROSENGREN, E.:
Adrenaline induced acceleration of histamine
formation in vitro studied by two isotopic
methods
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 33:472 (1968)

25. SCHAYER, R. W.:

Determination of histidine decarboxylase activity
Methods of Biochem. Analysis 16:273 (1968)

26. MITZNEGG, P.:

Der Einfluß von Actinomycin C auf Organe der
fetoplazentaren Einheit in Abhängigkeit von
deren Funktionszustand
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20:476 (1970)

27. SLUYSER, M.:

Mechanism of Action of Cortisol in Rat Liver
Biochem. J. Vol. 130, 2:49 (1972)

28. SCHAYER, R. W. and REILLY, M. A.:

Suppression of inflammation and histidine
decarboxylase by protein synthesis inhibitors
Amer. J. Physiol. Vol. 215, 2:472 (1968)

29. LIBERTI, J. P., LONGMAN, E. S. and NAVON, R. S.:

Effects of hydrocortisone and growth hormone
on tyrosine aminotransferase and tryptophan
oxygenase
Endocrinology Vol 86, 6:1448 (1970)

30. HOLT, P. G. and OLIVER, I. T.:
Plasma corticosterone concentrations in the
perinatal rat
Biochem. J. 108:339 (1968)
31. TELFORD, J. M. and WEST, G. M.:
Some effects of corticosteroids on the metabolism
of histamine and 5-hydroxytryptamine in the rat
Brit. J. Pharmacol. 16:360 (1961)
32. SCHAUER, A. and GIELOW, L.:
Steigerung der Histidindecaboxylaseaktivität
während des Endotoxinschocks
Verhandl. Deutsch. Ges. Path. 51:271 (1967)
33. KUNZE, E., SCHAUER, A., AURES, D. and GÄRTNER, H.:
Influence of cortisol-21-hemisuccinate on the
specific histidine decarboxylase of the fetal
rat liver
Biol. Neonate 21:463 (1972)
34. DELLWEG, H.:
Neuere Aspekte zur Wirkungsweise einiger Anti-
biotika
Deutsche Med. Wochenschrift 38:1697 (1966)

35. GARREN, L. D., HOWELL, R. R., TOMKINS, G. M. and CROCCO, R. M.:

A paradoxical effect of actinomycin D: the mechanism of regulation of enzym synthesis by hydrocortisone

Proc. Natl. Acad. Sci. 4:52 (1964)

36. SNYDER, S. H. and EPPS, L.:

Regulation of histidine decarboxylase in rat stomach by gastrin: the effect of inhibitors of protein synthesis

Molecular Pharmacol. 4:187 (1968)

37. NEUBERT, D.:

Beeinflussung des Nucleinsäure- und Protein-stoffwechsels durch Pharmaka

Internist 8:435 (1966)

38. THOMPSON, E. B., GRANNER, D. K. and TOMKINS, G. M.:

Superinduction of tyrosine aminotransferase by actinomycin D in rat hepatoma (HTC) cells

Reprinted by the U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, Bethesda, U.S.A. (1969)

39. GRAHN, B., HUGHES, R., KAHLSON, G. and
ROSENGREN, E.:

Retardation of protein synthesis in rat foetal
liver on inhibiting rate of histamine
J. Physiol. 200:677 (1969)

40. KAHLSON, G., NILSSON, K., ROSENGREN, E. and
ZEDERNFELDT, B.:

Wound healing as dependent on rate of histamine
formation
Lancet 279:230 (1960)

41. SANDBERG, N. and STEINHARDT, C.:

On the effect of cortisone on the histamine
formation of skin wounds in the rat
Acta chir. Scand. 127:574 (1964)

42. KAHLSON, G. and ROSENGREN, E.:

Histamine
Annual review of pharmacol. 5:305 (1965)

43. KAHLSON, G.:

A place for histamine in normal physiology
Lancet 1:67 (1960)

44. KAHLSON, G. and ROSENGREN, E.:
Prevention of foetal development by enzyme
inhibition
Nature, London 184:1238 (1959)
45. KAMESWARAN, L. and WEST, G. B.:
The effect of semistarvation and of partial
hepatectomy on the formation of histamine
in the rat
Int. Arch. Allergy 21:238 (1962)
46. SHEPHERD, D. M. and WOODCOCK, B. G.:
Histamine formation in normal, regenerating
and malignant liver tissue of the rat
Biochem. Pharmacol. 17:23 (1968)
47. MACKAY, D., MARSHALL, P. B. and RILEY, J. F.:
Histidindecaboxylase activity in a malignant
rat hepatoma
J. Physiol 153:31 P (1960)
48. REID, J. D., RILEY, J. F. and SHEPHERD, D. M.:
Histological and enzymatic changes in the livers
of rats fed the hepatic carcinogen diethyl-
nitrosamine
Biochem. Pharmacol. 12:1151 (1963)

49. KAMESWARAN, L. and WEST, G. B.:
Histamine formation in relation to growth,
development and repair
Ing. Arch. Allergy 22:129 (1963)
50. KAMESWARAN, L., PENNEFATHER, J. N. and WEST, G. B.:
Possible role of histamine in rat pregnancy
J. Physiol. 164:138 (1962)
51. MASLINSKI, Cz., and NIEDZIELSKI, A.:
Histidine decarboxylase in mouse foetal tissues.
II. Physiological role of the enzyme delivery
Europ. J. of Pharmacol. 5:196 (1969)
52. RUSSEL, D. H. and SNYDER, S. H.:
Amine synthesis in regenerating rat liver:
effect of hypophysectomy and growth hormone
on ornithine decarboxylase
Endocrinology 84:223 (1969)
53. RUSSEL, D. H., SNYDER, S. H. and MEDINA, V. J.:
Growth hormone induction of ornithine
decarboxylase in rat liver
Endocrinology 86:1414 (1970)

54. RUSSEL, D. H. and TAYLOR, R. L.:

Polyamine synthesis and accumulation in the
castrated rat uterus after estradiol-17 β -
stimulation

Endocrinology 88:1397 (1971)

55. GRAHN, B.:

Lack of direct correlation between high rate of
histamine formation and protein synthesis in
fetal rat liver

J. Biochem. 71:519 (1972)

Herrn Professor Dr. A. Schauer danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Anleitung und für seine liebenswürdige Unterstützung.

Die Durchführung der Arbeit wurde durch Sachbeihilfen der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

L E B E N S L A U F

Am 8. 3. 1944 wurde ich als Sohn des im Kriege gefallenen kaufmännischen Angestellten Friedrich Gärtner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Krelaty in Litzmannstadt geboren.

Nach fünfjähriger Grundschulzeit besuchte ich das Staatliche Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium an der Jägerstraße in Ludwigshafen/Rh., wo ich im März 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung meines Grundwehrdienstes immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1966/67 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im Oktober 1969 die ärztliche Vorprüfung und am 21. Dezember 1972 mein medizinisches Staatsexamen ablegte.

Seit 1. März 1973 bin ich als Medizinalassistent in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Rotthalmünster tätig.

